

Compromiso ocular y riesgo de ceguera en sarcoidosis

Beatriz Urrutia^{1,*}, Romina Barrueto^a, Karina Barrueto^a, Alejandro Badilla², Enzo Castiglione³.

Eye Involvement and Risk of Blindness in Sarcoidosis

RESUMEN

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria multisistémica, de etiología desconocida, que se caracteriza por la formación de granulomas. El compromiso pulmonar es la manifestación más frecuente, pero el ojo se ve frecuentemente afectado, pudiendo ser en algunos casos el debut de la enfermedad. En Chile existen pocos datos al respecto. **Objetivo:** Describir el compromiso ocular de pacientes con sarcoidosis y evaluar la relación entre patrones de presentación y la disminución de la agudeza visual (AV). **Material y métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo de sujetos de 18 años o más con sarcoidosis ocular atendidos entre enero 2014 a marzo 2023 en dos centros de salud. Se consignó información epidemiológica y las características clínicas e imagenológicas del compromiso ocular. **Resultados:** De 13 pacientes con sarcoidosis, nueve tuvieron compromiso ocular. El 78% fueron mujeres y la edad promedio de presentación fue de 55 años. Se presentó en todos los casos como uveítis bilateral. Los subtipos más frecuentes fueron Panuveítis (PU) (44%) y Uveítis Anterior (UA) (33%). El compromiso de polo posterior se presentó en pacientes de mayor edad (edad promedio 70 años) y se asoció a mayor riesgo de ceguera. **Conclusiones:** El compromiso ocular resultó frecuente en nuestra población y se comportó según lo descrito en la literatura internacional. La edad parecería asociarse al subtipo de uveítis y el compromiso del polo posterior podría identificar un mayor riesgo de disminución no recuperable de la AV. Lo encontrado sugiere tratar energicamente a pacientes de mayor edad por su riesgo aumentado

¹Sección de Reumatología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Reumatología, Clínica Universidad de Los Andes. Santiago, Chile,

³Servicio de Oftalmología, Facultad de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aInterna Medicina, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

*Correspondencia: Beatriz Urrutia R. / murrutia@hcuch.cl
Dr. Carlos Lorca Tobar 999. Independencia, Santiago, Chile.

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 17 de septiembre de 2024.
Aceptado: 06 de enero de 2025.

de pérdida visual irreversible y refuerza la necesidad del trabajo colaborativo entre especialidades.

Palabras claves: Agudeza Visual; Sarcoidosis; Uveítis.

ABSTRACT

*Sarcoidosis is a multisystemic inflammatory disease of unknown etiology characterized by granulomas formation. Pulmonary involvement is the most frequent manifestation but the eye is frequently affected and, in some cases, it may be the debut of the disease. In Chile there are few data on this subject. **Aim:** To describe the ocular involvement of patients with sarcoidosis and to evaluate the relationship between presentation patterns and decreased visual acuity (VA). **Material and methods:** Descriptive retrospective study of subjects aged 18 years or older with ocular sarcoidosis treated between January 2014 and March 2023 in two health centers. Epidemiological information and the clinical and imaging characteristics of ocular involvement were recorded. **Results:** Of 13 patients with sarcoidosis nine had ocular involvement; 78% were women and the average presentation age was 55 years. All cases presented as bilateral uveitis. The most frequent subtypes were Panuveítis (PU) (44%) and Anterior Uveítis (AU) (33%). Posterior pole involvement occurred in older patients (mean age 70 years) and was associated with a higher risk of blindness. **Conclusions:** Ocular involvement was frequent in our population and behaved as described in international literature. Age seems to be associated with uveitis subtype and posterior pole involvement could identify a higher risk of non-recoverable decrease in VA. Our findings suggest that older patients should be treated vigorously due to their increased risk of irreversible visual loss and reinforce the need for collaborative work between specialties.*

Keywords: Sarcoidosis; Uveitis; Visual Acuity.

La sarcoidosis fue descrita por primera vez en 1878 por un médico inglés, Sir Jonathan Hutchinson, pero recién en 1954 se establece como un trastorno inmunológico¹. Se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria granulomatosa, multisistémica, de etiología desconocida que puede afectar cualquier órgano, siendo el pulmón el más frecuentemente comprometido^{2,3}. Su incidencia y prevalencia varían considerablemente dependiendo de la edad, el sexo, la raza y la región geográfica^{2,4,5}. La incidencia anual varía en 1-15/100.000

según la región. Las tasas son más bajas en los países de Asia Oriental (0.5-1/100.000) y más altas en los países del norte de Europa (11-15/100.000)⁶. Es más frecuente en mujeres, independientemente de la raza y etnia⁷.

El curso de la enfermedad es variable y puede presentarse como un cuadro agudo o crónico, el que a su vez puede permanecer estable o progresar en el tiempo⁸.

El diagnóstico se realiza basándose en características clínico-radiológicas con apoyo histológico (*gold standard*), en donde se pueden

observar granulomas de células epitelioides no caseificantes⁹. El problema es que por ser un examen invasivo sus indicaciones son limitadas cuando se trata de compromiso ocular y dado que en cerca del 30% de los casos de sarcoidosis el compromiso ocular precede a las manifestaciones sistémicas el diagnóstico en estos casos se vuelve un desafío y las manifestaciones clínicas y el laboratorio cobran especial relevancia¹⁰. La primera publicación en relación al diagnóstico de sarcoidosis ocular fue en 1990 realizada por el comité de investigación de enfermedades difusas de Japón. Estos criterios fueron revisados en 2006, luego validados, demostrando una alta sensibilidad y especificidad y finalmente fueron aceptados por IWOS en 2009¹⁰. Estos criterios fueron nuevamente revisados por un comité de expertos en sarcoidosis en 2017. Para comenzar se deben descartar otras causas de uveítis granulomatosa. Luego se proponen 7 signos clínicos intraoculares y 8 manifestaciones de compromiso sistémico. Según estos criterios el diagnóstico puede ser definitivo si hay una uveítis compatible con biopsia acorde, presunto en donde no se cuenta con biopsia, pero hay linfadenopatías hiliares bilaterales con dos signos intraoculares o probable cuando hay sólo 3 signos intraoculares y dos manifestaciones sistémicas¹¹.

El compromiso ocular es relativamente frecuente y ocurre en 30-60% de los pacientes con sarcoidosis pudiendo afectar cualquier porción del ojo^{12,13} incluso puede ser la forma del debut en 30-40% de los pacientes. La uveítis es una de las manifestaciones más frecuentes, la que se caracteriza por ser granulomatosa, bilateral (Figura 1) y de curso crónico¹⁴.

Potencialmente puede afectar la función visual, pudiendo llevar al desarrollo de complicaciones como catarata, glaucoma, vasculitis retinal, opacidades del vítreo y edema macular¹³. La uveítis por sarcoidosis es, por lo tanto, una causa de ceguera. En Chile se desconocen tanto la prevalencia de sarcoidosis como de sarcoidosis ocular, sin embargo, el estudio de un único centro a nivel terciario de atención describe que el 1% de las uveítis serían producidas por sarcoidosis¹⁵.

El propósito del presente estudio es describir el comportamiento del compromiso ocular de pacientes con sarcoidosis atendidos en dos centros de salud y evaluar si hay manifestaciones oculares asociadas a mayor riesgo de disminución de la agudeza visual AV.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de pacientes con sarcoidosis atendidos en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile

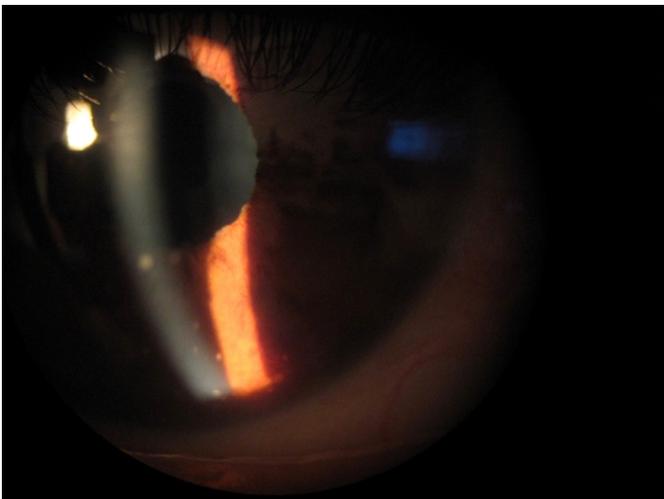


Figura 1: Aspecto al biomicroscopio oftalmológico de la uveítis anterior granulomatosa de uno de los sujetos de esta serie. Nótese las pequeñas lesiones redondeadas, blanquecinas, depositadas sobre la cara interior de la córnea inferior e iluminadas por la lámpara de hendidura (precipitados retroqueráticos), así como los dos sutiles y poco solevantados nódulos de Koepple sobre la gollilla pigmentada de la pupila (en el meridiano de las 5). Todas estas lesiones constituyen granulomas.

(HCUCh) y en un centro privado de salud, entre los años 2014 y 2023.

La búsqueda de pacientes se realizó utilizando la codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su 10^o edición (CIE-10). Se utilizaron los códigos D86.0 a D86.9 para la búsqueda de casos con sarcoidosis pulmonar y extrapulmonar y los códigos H04.0, H20.9, H30.0-H30.9, para la búsqueda de casos con patologías oculares que pudieran corresponder a manifestaciones de sarcoidosis. Se incluyeron pacientes que al debut tuvieran 18 años o más.

Posteriormente aplicamos los criterios de la *World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders* (WASOG) de 2014¹⁶ y los criterios diagnósticos para sarcoidosis ocular del *International Workshop on Ocular Sarcoidosis* (IWOS)¹¹ que, según hallazgos clínicos, imagenológicos y de laboratorio clasifican a los pacientes en altamente probable, probable y posible de tener sarcoidosis según WASOG o en sarcoidosis ocular definitiva, presunta o probable según IWOS. Se incluyeron los pacientes que cumplieron los criterios WASOG altamente probable y probable y los que cumplían la categoría de sarcoidosis ocular definitiva o presunta según criterios IWOS.

Fueron excluidos aquellos pacientes que cursaban un cuadro infeccioso al momento del debut y aquellos con historia clínica incompleta.

Consignamos información epidemiológica de los sujetos como sexo, edad al debut de la enfermedad, forma de debut (ocular o de otro órgano), órganos comprometidos, edad al diagnóstico del compromiso ocular y características del compromiso ocular. Para evaluar la disminución de función visual se utilizaron los registros de evaluación de agudeza visual con Carta de Snellen, definiendo disminución de AV moderada, cuando existiese registro de disminución de AV de 3 o más líneas y severa, cuando la disminución fuese de 6 o más líneas, evaluando también, según registros en ficha, la recuperabilidad o no de la misma.

Se utilizó la clasificación anatómica para definir la uveítis en uveítis anterior (UA), uveítis

intermedia (UI), uveítis posterior (UP) o panuveítis (PU) según criterios SUN de 2005¹⁷.

Sujetos con compromiso ocular fueron estudiados en forma complementaria con angiografía retinal, tomografía de coherencia óptica de máculas y retinografía de campo amplio con autofluorescencia.

Las variables demográficas y clínicas de tipo cuantitativas se expresaron en números absolutos, promedios y porcentajes.

El estudio respeta las normas éticas acorde a la Declaración de Helsinki y fue revisado y aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Resultados

Mediante la búsqueda a través de los códigos CIE 10 se obtuvo un universo de 47 casos. Posterior a la aplicación de criterios de inclusión y exclusión se obtuvo un total de 13 casos, de los cuales 9 fueron mujeres y 4 hombres. Los rangos de edad fluctuaron entre 28 y 78 años, con un promedio de edad para las mujeres de 50 años y para los hombres de 48. Nueve pacientes presentaron compromiso ocular (69%). De estos, 7 debutaron con manifestaciones oculares (54%) y 2 con compromiso de otro órgano en quienes el compromiso ocular fue evolutivo.

Respecto a las características demográficas de la población que presenta manifestaciones oculares, 7 casos correspondieron a mujeres (78%) y 2 a hombres. El promedio de edad al diagnóstico de sarcoidosis ocular o de cualquier órgano fue de 55 años, con un rango de 32 a 78 años. Al comparar ambos sexos, se encontró que el promedio de edad al diagnóstico fue el mismo (55 años), con un rango de 32 a 78 años en mujeres y de 38 a 72 años en hombres.

En relación con el compromiso ocular, la totalidad de casos se presentó como uveítis bilateral. Otras formas de compromiso ocular registradas fueron la dacrioadenitis y el granuloma subconjuntival, ambas en el mismo sujeto.

De los subtipos de uveítis, la PU fue la más frecuente, con 4 casos, seguida de la UA con 3 y la UI y UP con 1 caso cada una. El com-

promiso del polo posterior se presentó en 5 casos (56%). La edad promedio al diagnóstico de sarcoidosis de los casos con afectación de polo posterior fue mayor a la de los casos con UA, con un promedio de 70 y 35 años respectivamente.

En cuanto al riesgo de ceguera, 3 sujetos mayores de 70 años al diagnóstico presentaron disminución de AV moderada o severa. Moderada en 1 caso que se presentó con PU recuperable y severa en 2 casos que se manifestaron como PU y UP, ambos no recuperables. Al evaluar los casos que se presentaron con alteración moderada a severa de la AV, se pudo evidenciar que todos correspondieron a compromiso del polo posterior. Dos ojos de estos tres sujetos perdieron AV por el desarrollo de una membrana neovascular coroidea en relación con granulomas en el área macular, complicación poco descrita en sarcoidosis. La secuela anatómica de aspecto cicatricial dejado por este tejido vascular de neoformación pese a terapia sistémica más inyecciones intravítreas se ejemplifica en la figura 2.

De las manifestaciones no oculares asociadas, el órgano más frecuentemente comprometido fue el pulmón con 6 casos, seguido de la piel con 2 casos.

Discusión

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica,

de etiología desconocida, que suele presentarse con linfadenopatías hiliares bilaterales, infiltración pulmonar, lesiones cutáneas y oculares. En sarcoidosis el compromiso ocular se presenta de forma frecuente y puede afectarse cualquiera de sus estructuras tanto del globo ocular como de la órbita y como se comentó previamente en un número importante de sujetos puede ser el debut de la enfermedad. Una de las manifestaciones más frecuentes es la uveítis la que se ha reportado en 30-70% de los casos de sarcoidosis durante su evolución¹⁸.

Durante los 10 años de revisión, identificamos 13 casos que cumplieron con los criterios WASOG 2014 y/o IWOS publicados en 2019 y aunque los pacientes son escasos, muchos datos concuerdan con lo reportado en la literatura. En nuestro estudio encontramos que un 69% de los pacientes presentaron compromiso ocular en algún momento de su evolución, al igual que hubo predominancia de pacientes de sexo femenino¹⁹. Los hallazgos extraoculares más frecuentemente encontrados fueron los de pulmón y piel, tal como lo reporta Bonsen, et al. en un estudio de 84 pacientes con sarcoidosis ocular (compromiso pulmonar 66.7%, piel 15.5%)²⁰.

La uveítis bilateral fue el compromiso ocular más frecuentemente detectado (100%) manifestándose principalmente como afectación del polo posterior (PU 4 casos, UP 1 caso). Similar a lo reportado en la literatura en centros terciarios,

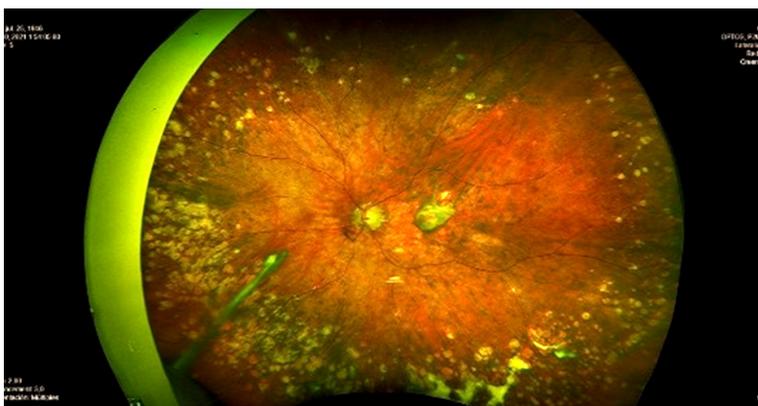


Figura 2: Retinografía de campo amplio exhibiendo múltiples cicatrices periféricas coriorretinales en el ojo izquierdo de uno de los sujetos de mayor edad en esta serie. Destaca una cicatriz gliótica macular de tamaño ligeramente superior al diámetro de la papila óptica. Hacia el meridiano de las 7 se observa una estría blanquecina consistente en un remanente de triamcinolona luego de una inyección intravítreas con fines terapéuticos.

rios^{21,22} y como describe Beinvenu, et al. en 143 pacientes con uveítis sarcoídea reportando PU en 48% de los casos²³. En un estudio italiano de 33 pacientes, el 48.5% de los pacientes presentó compromiso de polo posterior²⁴ por lo que nuestros datos concuerdan con la literatura internacional publicada. En nuestro centro, la UA se presentó sólo en 1/3 de los casos. La poca frecuencia de pacientes con UA, podría estar asociada a que ambos centros de salud son de nivel terciario y por ende muchos pacientes con compromiso anterior podrían haber consultado en centros de menor complejidad.

En este estudio no se encontró diferencia en la edad promedio al debut entre hombres y mujeres (55 años) lo que difiere a lo descrito a nivel internacional, donde se describe un peak a edades menores en hombres (30-55 años) a diferencia de mujeres (50-60 años)², esto podría estar asociado al bajo número de pacientes reclutados.

Respecto a la pérdida de AV pudimos evidenciar que se produjo únicamente en pacientes con compromiso de polo posterior y, en forma llamativa, secundariamente a una complicación particular y poco reportada en la literatura como asociación a sarcoidosis: la formación de una membrana neovascular coroídea. Un caso (PU) con disminución moderada de AV que fue recuperable y dos casos con alteración severa no recuperable (PU, UP). Las edades al diagnóstico de estos tres pacientes fueron superior a los 70 años. Otras complicaciones habitualmente asociadas a baja visión, como el edema macular, catarata o glaucoma, no fueron causa de discapacidad visual definitiva en nuestro estudio. Esto lo atribuimos a un agresivo manejo interdisciplinario con inmunosupresión sistémica y máxima prescindencia de glucocorticoides, permitiendo resolver estas situaciones sin secuelas funcionales.

Como hallazgo del estudio, pudimos identificar que la edad al diagnóstico pareciera asociarse el tipo de uveítis manifestada, no descrito aún en literatura latinoamericana, ya que el promedio de edad al diagnóstico de casos con UA fue de 35 años y el de UP y PU fue de 70 años, siendo estas últimas la que se asociaron a pérdida de AV con mayor frecuencia.

Creemos que los pacientes de mayor edad debutan con uveítis con compromiso del polo posterior con mayor frecuencia que los pacientes más jóvenes, lo que se asociaría a un peor pronóstico visual y riesgo de ceguera. Sin embargo, creemos que se deben realizar estudios con un mayor número de pacientes para poder confirmar estos hallazgos.

El diagnóstico de sarcoidosis es complejo, dado que tanto las manifestaciones oculares como extraoculares pueden superponerse con otras enfermedades inflamatorias²², sin embargo, fuimos rigurosos en aplicar los criterios para diagnosticar esta enfermedad tanto con compromiso sistémico como ocular, por lo que creemos que es una de las fortalezas del estudio.

Dentro de las falencias, no podemos dejar de nombrar el bajo número de pacientes, lo que no permite sacar conclusiones, pero nos abre las puertas al interés que pueda generar el tema para realizar estudios con un n mayor, dada la gran envergadura que pudieran tener nuestros datos de ser correctos. Es decir, a mayor edad, mayor probabilidad de tener compromiso posterior, por lo tanto, peor pronóstico visual y mayor riesgo de ceguera. Es importante también, destacar que hay pocos datos nacionales al respecto y aunque la muestra fue pequeña, representan un primer paso para dar a conocer más el comportamiento de esta enfermedad en pacientes que tienen compromiso ocular en nuestro país.

Referencias

1. Young R, Rachal R, Cowan C. *Sarcoidosis-The Beginning: Historical highlights of personalities and their accomplishments during the early years.* J Natl Med Assoc. 1984; 76(9): 887-896.
2. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Ann Saketkoo L, Moller D, Müller-Quernheim. *Sarcoidosis.* Nat Rev Dis Primers. 2019; 5(45): 1-22.
3. Starshinova A, Malkova A, Basantsova N, Zinchenko Y, Kudryavtsev I, Ershov G, et al. *Sarcoidosis as an Autoimmune Disease.* Front. Immunol. 2019; 10 (2933): 1-10.
4. Arkema E, Cozier Y. *Sarcoidosis epidemiology: Recent estimates of incidence, prevalence and risk factors.* Current opinion in pulmonary medicine, 2020; 26(5): 527-534.
5. Baughman R, Teirstein A, Judson M, Rossman M, Yeager H, Bresnitz E, et al. *Clinical Characteristics of Patients*

- in a Case Control Study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(10): 1885-1889.
6. Rossides M, Darlington P, Kullberg S, Arkema E. Sarcoidosis: Epidemiology and clinical insights. *J Intern Med.* 2023; 293: 668-680.
 7. Iannuzzi M, Rybicki B, Teirstein A. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153-2165.
 8. Pereira C, Dornfeld M, Baughman R, Judson M. Clinical phenotypes in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2014; 20(5): 496-502.
 9. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 736-755.
 10. Agrawal R, Gonzalez-López J, Meier F, Gupta B, Pavasio C. Ocular and Systemic features of sarcoidosis and correlation with the international workshop for ocular sarcoidosis diagnostic criteria. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015; 32: 237-245.
 11. Mochizuki M, Smith, J, Takase H, Kaburaki, Acharya N, Rao N. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 2019; 0: 1-5.
 12. Sève, P, Jamilloux, Y, Tilikete C, Gerfaud-Valentin M, Kodjikian L, El Jammal T. Ocular Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020; 41(5): 673-688.
 13. Yang S, Salek S, Rosenbaum J. Ocular sarcoidosis: new diagnostic modalities and treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2017; 23(0): 458-467.
 14. Bazewicz M, Heissigerova J, Pavasio C, Willermain F, Skrzypecki J. Ocular sarcoidosis in adults and children: Update on clinical manifestation and diagnosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2023; 13(41): 1-22.
 15. Liberman P, Gauro F, Berger O, Urzua, C. Causes of Uveitis in a Tertiary Center in Chile: A Cross-sectional Retrospective Review. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015; 23(4): 339-345.
 16. Judson M, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014; 31: 19-27.
 17. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of the Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140(3): 509-516.
 18. Allegri P, Olivari S, Rissotto F, Rissotto, R. Sarcoid Uveitis: An Intriguing Challenger. *Medicina.* 2022; 58(7): 898.
 19. Jamilloux J, Kodjikian L, Broussolle C, Sève P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(8): 840-849.
 20. Bensen L, Pohlmann D, Rübsam A, Pleyer U. Findings and Graduation of Sarcoidosis-Related Uveitis: A Single-Center Study. *Cells.* 2022; 11(1): 1-18.
 21. Giorgiutti S, Jacquot R, El Jammal, T, Bert A, Jamilloux Y, Kodjikian L, Sève, P. Sarcoidosis-Related Uveitis: A Review. *J Clin Med.* 2023; 12(9): 3194.
 22. Tugal-Tutkun I, Thorne J, Smit D. Sarcoid Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2024; 32(2): 135-136.
 23. Bienvendu F, Tiffet T, Maucourt-Boulch D, Gerfaud-Valentin M, Kodjikian L, et al. Factors Associated with ocular and Extraocular Recovery in 143 Patients with Sarcoid Uveitis. *J Clin Med.* 2020; 9(12): 1-9.
 24. Dammacco R, Biswas J, Kivelä T, Zito F, Leone P, Mavilio A, et al. Ocular sarcoidosis: Clinical experience and recent pathogenetic and therapeutic advancements. *Int Ophthalmol.* 2020; 40: 3453-3467.